

磺胺嘧啶银的合成工艺研究

章家伟, 喻祥瑞, 肖 江

(湖南尔康制药股份有限公司, 湖南 浏阳 410300)

摘 要: 目的: 利用正交实验法优选磺胺嘧啶银的合成工艺。方法: 磺胺嘧啶盐与硝酸银反应, 通过五因素四水平正交实验, 考察催化剂种类、催化剂用量、反应温度、反应物投料比 (硝酸银: 磺胺嘧啶盐)、反应时间, 对产品收率及纯度的影响。结果: 筛选出一条最优的工艺路线。该合成工艺方法简单、费用低、反应条件温和, 可生产出高质量的磺胺嘧啶银。

关键词: 磺胺嘧啶银; 合成; 正交实验; 工艺条件

磺胺嘧啶银是白色或类白色结晶性粉末, 遇光或遇热易变质, 在水、乙醇、三氯甲烷或乙醚中均不溶。它属于磺胺类合成抗菌药, 被广泛用于治疗烧烫伤创面感染, 除控制感染外, 还可促使创面干燥、结痂和促进愈合。

现行的磺胺嘧啶银的生产方法为磺胺嘧啶粉与硝酸银反应生产磺胺嘧啶银。在生产中, 为了提高较为昂贵的硝酸银的利用率, 通常需加大磺胺嘧啶的用量约 10%。反应结束后, 过量的磺胺嘧啶无法回收, 三废处理成本比较高。

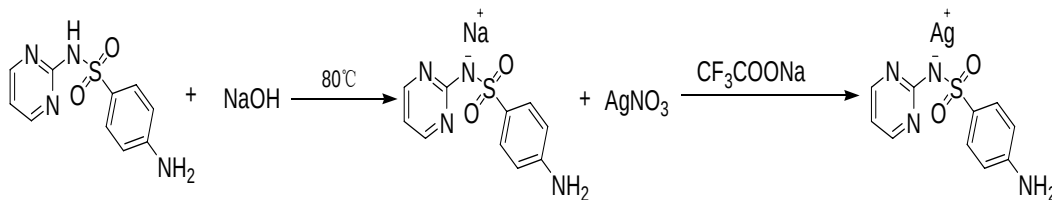
本文进行了工艺参数的革新, 采用磺胺嘧啶粉先与氢氧化钠反应生成磺胺嘧啶钠, 之后磺胺嘧啶钠再与硝酸银反应生成磺胺嘧啶银。并通过工艺优化, 对催化剂种类、催化剂

用量、反应温度、投料比、反应时间的考察筛选, 得到了一种可有效提高产品纯度和收率, 同时降低原料损耗的工艺路线。

1 合成工艺路线

磺胺嘧啶盐的制备: 将处方量磺胺嘧啶粉与氢氧化钠投料比 1:1, 置 500ml 反应瓶中, 以 0.3% 三氟甲磺酸盐作催化剂, 制备磺胺嘧啶盐。

磺胺嘧啶银的制备: 硝酸银溶液与磺胺嘧啶盐溶液按投料比 1:1, 置 500ml 反应瓶中, 搅拌, 使反应完全, 静置, 滤干, 干燥, 得磺胺嘧啶银。



2 材料和方法

2.1 实验材料与仪器

原料: 磺胺嘧啶粉 (山东健康药业有限公司), 硝酸银 (北京化工技术有限公司), 氢氧化钠 (北京化工技术有限公司), 三氟甲磺酸钠 (上海海曲化工有限公司), 三氟甲磺酸 (上海海曲化工有限公司), 三氟甲磺酸钾 (上海海曲化工有限公司)。

主要仪器: DHG-9140A 电热恒温鼓风干燥箱 (上海精宏实验设备有限公司), SHB-III 型循环水式真空泵 (郑州长城仪器有限公司), ZNCL-BS 平板加热磁力搅拌器 (上海远怀化工

科技有限公司), BSA224S-CW 电子天平, JL-180DTH 超声波清洗

2.2 纯度检查方法

检查方法: 按高效液相色谱测定法^[1], 测定, 以外标法计算含量^[2,3]。

仪器: 岛津 LG-2010A 高效液相色谱仪及工作站。

色谱条件: 色谱柱 A ichrom C18 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm, 大连依利特科学仪器有限公司); 柱温: 30℃; 流动相: 0.1% 磷酸溶液-乙腈 (体积比 92:8); 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 254 nm; 进样量: 20 μL; 理论塔板数按磺胺嘧

啶银峰计算应不低于1 500；与杂质峰的分离度应大于1. 5。

2.3 工艺研究实验

根据现有文献和具体实验分析^[4,5]，本文采用正交设计法，研究合成反应中各因素对产品纯度和收率的影响。影响

因素确定为催化剂种类、催化剂用量、反应温度、反应物投料比（硝酸银：磺胺嘧啶盐）、反应时间，每个因素四个水平，设计相应的正交试验计划表 L16(4⁶)，见表 1。

表 1 实验因素水平表

水平	因素				
	催化剂种类 A	催化剂用 B/%	反应温 C/℃	投料比 D (硝酸银：磺胺嘧啶盐)	反应时间 E /min
1	无	0. 1%	25	1:0. 9	20
2	三氟甲磺酸	0. 3%	35	1:1	30
3	三氟甲磺酸钠	0. 5%	45	1:1. 1	40
4	三氟甲磺酸钾	0. 8%	55	1:1. 2	50

合成步骤：

硝酸银溶液的制备：将 16. 4 g（96 mmol）硝酸银和 135 mL 纯化水加入 250mL 三口烧瓶中，油浴加热至 80℃，使硝酸银完全溶解。将溶液温度降至反应温度，恒温搅拌，备用。

磺胺嘧啶盐溶液的制备：将 3. 85 g（96 mmol）氢氧化钠和 200 mL 纯化水加入 500 mL 三口瓶中，室温搅拌溶解后，加入 24. 0 g（96 mmol）磺胺嘧啶粉，三氟甲磺酸或三氟甲磺酸盐（其用量为 0. 1 %磺胺嘧啶粉的摩尔量），搅拌加热至 80 ℃，使固体完全溶解。将溶液温度降至反应温度，

恒温搅拌，备用。

合成方法：将上述两种溶液，移至恒压滴液漏斗中，同时放入 500 mL 三口瓶中，45℃反应温度下，保温搅拌反应 30 min。静置，分层，抽滤，得湿料，用纯化水洗涤 3 次。弃去洗涤液，残渣干燥（80～90℃）8 h，得成品 。

3 实验结果及讨论

根据正交试验计划表，进行了 16 组筛选试验，试验结果见表 2。

表 2 正交实验结果分析表

实验号	A	B	C	D	E	磺胺嘧啶银 收率/%	磺胺嘧啶 银纯度/%
1	1	1	1	1	1	86. 2	96. 4
2	1	2	2	2	2	90. 4	97. 6
3	1	3	3	3	3	85. 3	93. 7
4	1	4	4	4	4	72. 4	90. 6
5	2	1	2	3	4	85. 7	94. 5
6	2	2	1	4	3	75. 4	92. 3
7	2	3	4	1	2	96. 2	97. 5
8	2	4	3	2	1	93. 7	98. 1
9	3	1	3	4	2	78. 5	94. 3
10	3	2	4	3	1	87. 6	96. 2
11	3	3	1	2	4	98. 7	98. 7
12	3	4	2	1	3	98. 3	98. 2
13	4	1	4	2	3	98. 7	98. 6
14	4	2	3	1	4	98. 4	98. 4
15	4	3	2	4	1	78. 7	93. 2

16	4	4	1	3	2	86.2	95.4
K1	334.3	349.1	346.5	379.1	346.2		
K2	351.0	351.8	353.1	381.5	351.3		
K3	363.1	358.9	355.9	344.8	357.7		
K4	362.0	355.2	354.9	305.0	355.2		
R	7.2	2.5	2.4	19.1	2.9		
K' 1	378.3	383.8	382.8	390.5	383.9		
K' 2	382.4	384.5	383.5	393.0	384.8		
K' 3	387.4	383.1	384.5	379.8	382.8		
K' 4	385.6	382.3	382.9	370.4	382.2		
R'	2.3	0.6	0.4	5.7	0.7		

备注：K_{jm}为第j列因素m水平所对应的磺胺嘧啶银收率和，K'_{jm}为第j列因素m水平所对应的磺胺嘧啶银纯度和。由K_{jm}或K'_{jm}大小可以判断第j列因素优水平，从而得到最优组合。R_j和R'_j为第j列因素的极差，反映了第j列因素水平波动时，试验指标的变动幅度。R_j越大，说明该因素对试验指标的影响越大。根据R_j大小，可以判断因素的主次顺序。

$$R = [\max(K_j) - \min(K_j)] / 4$$

由表2可知，影响反应收率的各因素主次关系为D【反应物投料比（硝酸银：磺胺嘧啶盐）】>A【催化剂种类】>E【反应时间】>B【催化剂用量】>C【反应温度】，最优的反应条件为A₃B₃C₃D₃E₃，即在45℃的反应温度下，以硝酸银：磺胺嘧啶盐=1:1的投料比，加入0.5%的三氟甲磺酸钠作催化剂，反应40 min可以获得最佳的收率及纯度。为了验证这一因素组合，平行进行3次实验，实验结果见表3。

试验结果表明，在该因素条件组合下，产品能获得98.8%的收率，样品纯度为98.1%。

表3 最佳收率的验证试验

指标	1	2	3	均值
收率/%	98.6	99.1	98.7	98.8
纯度/%	97.7	98.4	98.2	98.1

4 结论

本文通过采用五因素四水平的正交实验方法，得到了一种较优的磺胺嘧啶银合成条件：磺胺嘧啶粉先与氢氧化钠反应生成磺胺嘧啶钠，之后磺胺嘧啶钠再与硝酸银反应生成磺胺嘧啶银。反应在45℃进行，以硝酸银：磺胺嘧啶盐=1:1的投料比，加入0.5%的三氟甲磺酸钠作催化剂，反应40 min。通过该合成条件，可得到高质量的磺胺嘧啶银，且具有原料易得、反应条件平缓、操作方便、能耗低、污染少等特点，有利于工业化生产。

参考文献

- [1] USP. XXIV[S]. 2000: 1566.
- [2] 黎月玲. 高效液相色谱法测定磺胺嘧啶银凝胶的含量及有关物质[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(8): 474.
- [3] 康丽红, 钟慧敏. 高效液相色谱法测定磺胺嘧啶银乳膏的含量[J]. 广东药学院学报, 2006, 22(3): 287-288.
- [4] 帅放文, 王向峰, 章家伟. 一种合成药用磺胺嘧啶银的方法: 中国, 200910162101.8[P]. 2009-12-30.
- [5] 张昕宇, 程训官. 正交法优选1-氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐的合成工艺条件[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(3): 224-228.